残留溶媒分析におけるリテンションタイム、ピーク面積再現性および感度の向上

アプリケーション

Albert E. Gudat and Roger L. Firor

多くの溶媒がヒトの健康に対して重大なリスクを引き起こす危険性に曝されているため、米国食品医薬品局 (U.S.FDA)、米国薬局方 (USP)、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) などの国内および国際規制では、医薬品中の残留溶媒分析が求められています。溶媒は考え得るリスクを基準にして 3 つのクラスに分類されます。クラス 1 溶媒は回避すべき必要があるもの、クラス 2 溶媒は使用の制限すべき必要があるもの、クラス 3 溶媒は毒性リスクが低いと考えられるものと分類されます。安全性を考慮すると指定される汚染物質の濃度はより引き下げられる傾向があるため、更に高感度で高精度な分析方法が求められます。

本分析で使用したシステムは、Agilent 7890A GC および Agilent G1888 ネットワークヘッドスペースサンプラ (HS) から構成されています。7890A で利用できる Aux EPC モジュール (HS バイアル加圧圧力制御) とデュアルモード PCM モジュール (HS ベントの背圧制御) の両方が、改良されたヘッドスペースサンプリング分析に採用されました。

実験

注入口	ボラタイルインレット
温度	160 ℃
スプリット比	通常 2:1 ～ 4:1
キャリアガス	ヘリウム
キャリアガス流量	9 mL/min

7890A GC 条件

初期温度	35 ℃
初期保持時間	20 分
昇温速度	25 ℃/min
最終温度	250 ℃
最終保持時間	15 分
カラム	30 m x 0.45 mm x 2.55 µm DB-624、部品番号 124-1334
BPR 設定値	5.000 psig

G1888 ネットワークヘッドスペースサンプラ

ループサイズ	1 mL
バイアル加圧圧力	14 ～ 20 psig
ヘッドスペースオーブン	85 ℃
ループ温度	100 ℃
トランスファライン温度	120 ℃
GC サイクルタイム	50 分
加圧	0.2 分
ベント (ループ充填)	0.5 分
注入	0.5 分

ハイライト

7890A で利用可能な先進的なエレクトロニックニューマティックスを使用することで、ヘッドスペース GC による残留溶媒の分析はさらに信頼性が高く再現性を向上させることができます。

- 精度向上: HS サンプリングループに 5.000 psi の BPR を使用した 7890A システムは、従来の HS/6890GC システムと比較し、面積の相対偏差を 9% から 3% に低減しました。また、リテンションタイムの偏差は ± 0.001 分に向上しました。
- 感度向上: BPR により HS ループを加圧することで、大気圧でのループサンプリングに対してピーク面積を 2 倍に増大できました。
- サイクルランタイム短縮: 高沸点溶媒や分析時間の遅くに溶出するバックグラウンドピークをバックフラッシュすることで、クラス 1 残留溶媒のサンプルサイクル時間は 50% 短縮できました。
- DB-624 カラム: 内径 0.45 mm の Agilent DB-624 カラムは、クラス 1 やクラス 2 溶媒で見られる複雑な混合物や広い濃度範囲の成分に対して、優れた分解能、低ブリード、高い負荷能力を示しました。

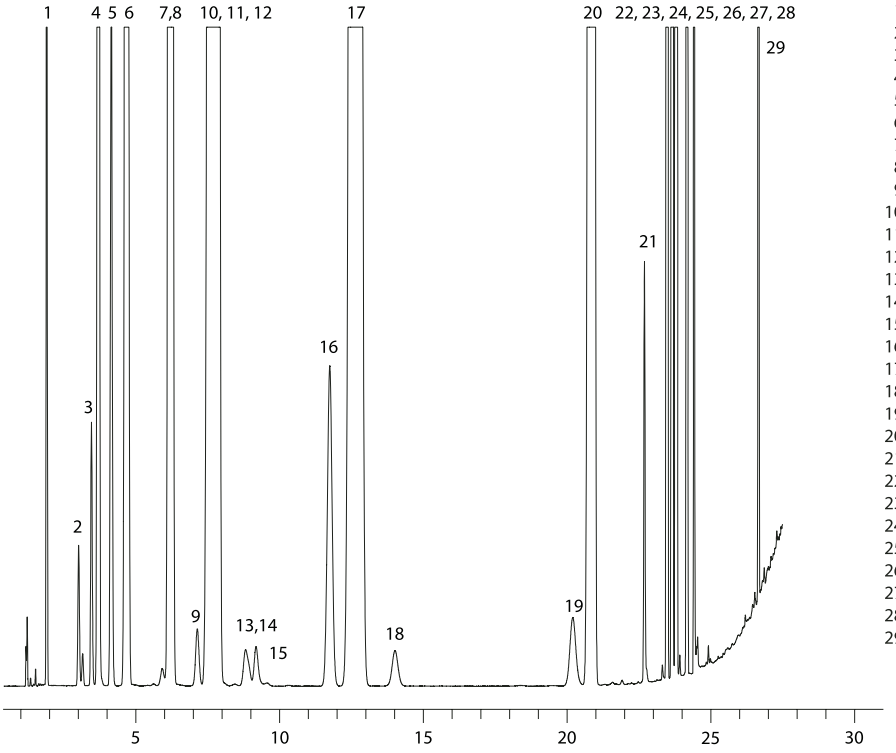
考察

低濃度残留溶媒は通常、ヘッドスペースサンプリングデバイスと水素炎イオン化検出器 (FID) が装着されたガスクロマトグラフ (GC) を組み合したシステムで測定されます。図 1 に、ICH で規定された許容限界濃度 (2 ～ 5,000 ppm) でのクラス 1 およびクラス 2 の残留溶媒標準溶液のクロマトグラフを示します。医薬品品質管理研究室は現在、以下に示す装置に起因する多くの問題に直面しています。

- 大気圧の変動がガスサンプリングバルブ (GSV) のループから HS に注入される分析対象化合物の量に影響を及ぼすため、HS 分析の面積精度が低下する危険性があります。
- 一部の低濃度分析対象化合物 (ベンゼンなど) では感度が低下することがあります。
- 分析時間の遅くに溶出する不純物や高沸点溶媒/希釈溶剤 (沸点 225 ℃の1,3- ジメチル -2- イミダゾリジノン [DMI] など) により、サンプルサイクル時間/分析時間が長くなりすぎる傾向があります。

7890A GC に装着された先端のキャピラリフローテクノロジーと最新のニューマッティクエレクトロニクスはこれらの問題を解決し、残留溶媒の分析を大幅に向上させます。図 2 にヘッドスペース/ボラタイルインレット/ガスクロマトグラフ/水素炎イオン化検出器 (HS/VI/GC/FID) システムの流路図を示します。HS トランスファラインはボラタイルインレット (VI) を通して GC に接続され、感度を向上させるために 2:1 のスプリット比で注入しました。エレクトロニックバックプレッシャーレギュレータ (BPR) で HS サンプラのサンプリングバルブループのサンプル圧力を 0.001 psi単位で制御できるため、ピーク面積精度を大幅に向上することができます。これは 7890A GC のデュアルモードプログラマブルコントロールモジュール (PCM) の機能の一部です。GSV のループでサンプルを加圧することにより、高感度化も実現できます。最終的に、キャピラリフローテクノロジースプリッタにより容易になったカラムバックフラッシュ、およびオーブンの高速での冷却が可能になった機能で、サンプルサイクル時間を短縮することができました。図 3 にバックフラッシュの分析例を示します。図 4 に、一例として o- キシレンのピーク面積とリテンションタイムの再現性、およびメソッド検出下限 (MDL) を示します。[1]

参考文献



1. Methanol
2. 1,1-Dichloroethylene
3. Acetonitrile
4. Methylene chloride
5. trans-1,2-Dichloroethylene
6. Hexane
7. cis-1,2-Dichloroethylene
8. Nitrobenzene (7 と同時に溶出)
9. Trichloromethane
10. Carbon tetrachloride
11. Cyclohexane (10,12 と同時に溶出)
12. 1,1,1-Trichloroethane (10,11 と同時に溶出)
13. Benzene
14. 1,2-Dimethoxyethane
15. 1,2-Dichloroethane
16. Trichloroethylene
17. Methyl cyclohexane
18. 1,4-Dioxane
19. Pyridine
20. Toluene
21. 2-Hexanone
22. Chlorobenzene
23. Ethylbenzene
24. DMF
25. m-Xylene
26. p-Xylene
27. o-Xylene
28. N,N-Dimethylacetamide
29. Tetralin

図 1　　クラス 1 およびクラス 2 の残留溶媒のクロマトグラム

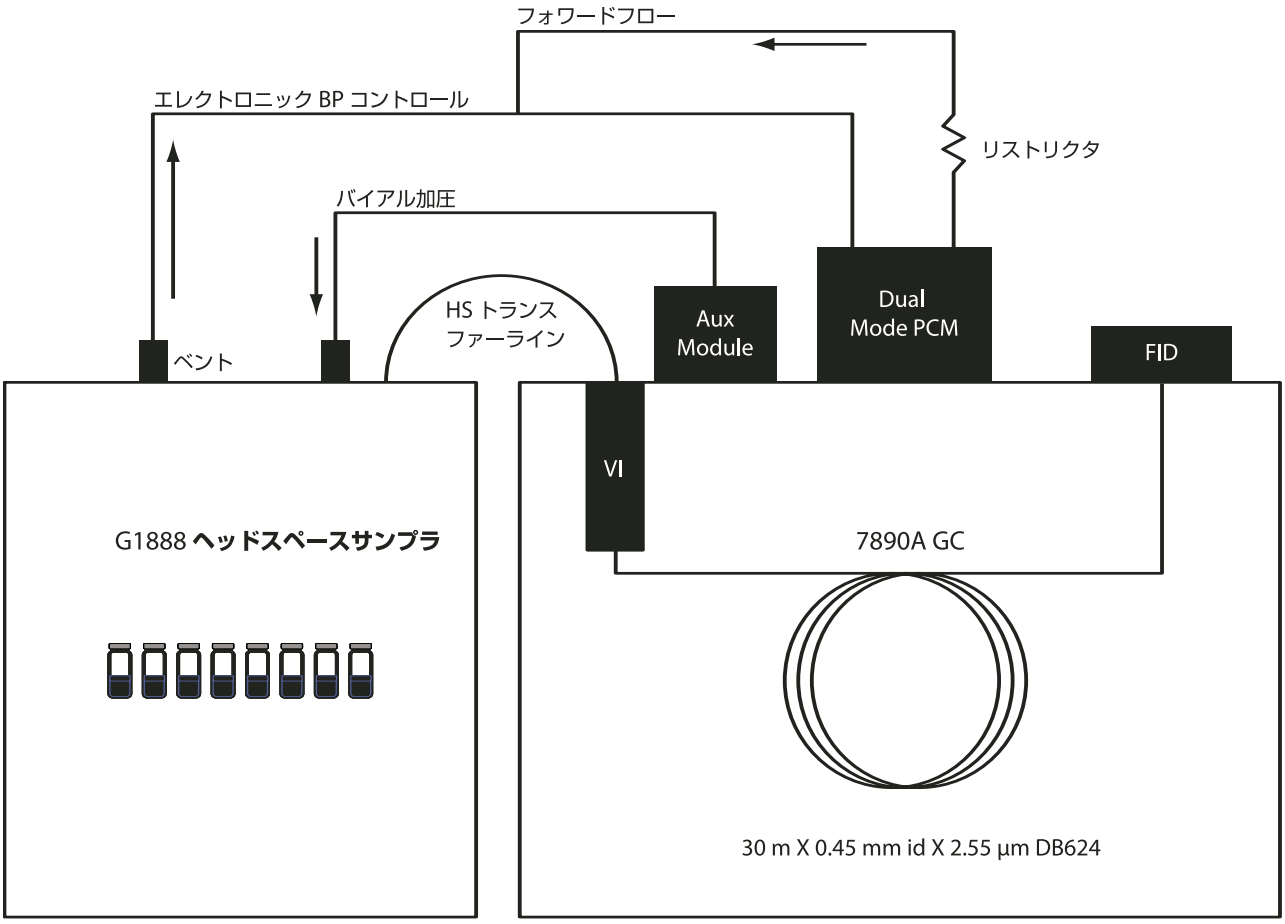


図 2　　バックフラッシュない場合での残留溶媒コンフィグレーションの流路図

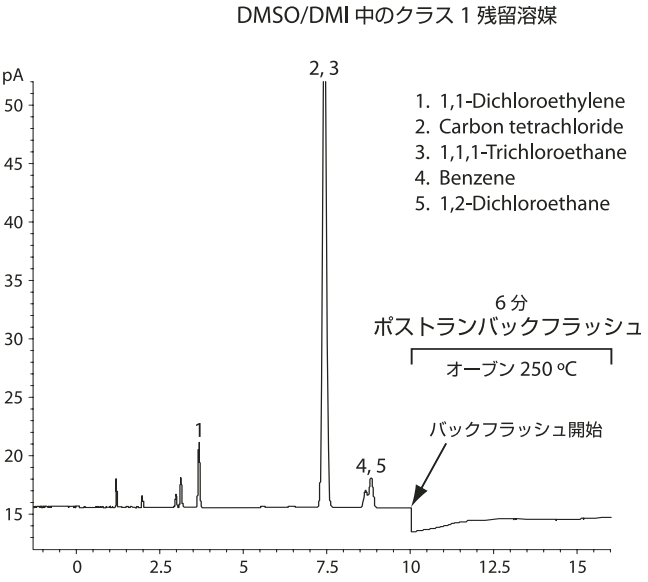


図 3　　DMSO/DMI 中のクラス 1 残留溶媒のバックフラッシュ

t_R = 23.251 +/- 0.001 min
@ 99 % Confidence level
RSD_{Area} = 2 %
Method detection limit = 9.8 ppm [1]

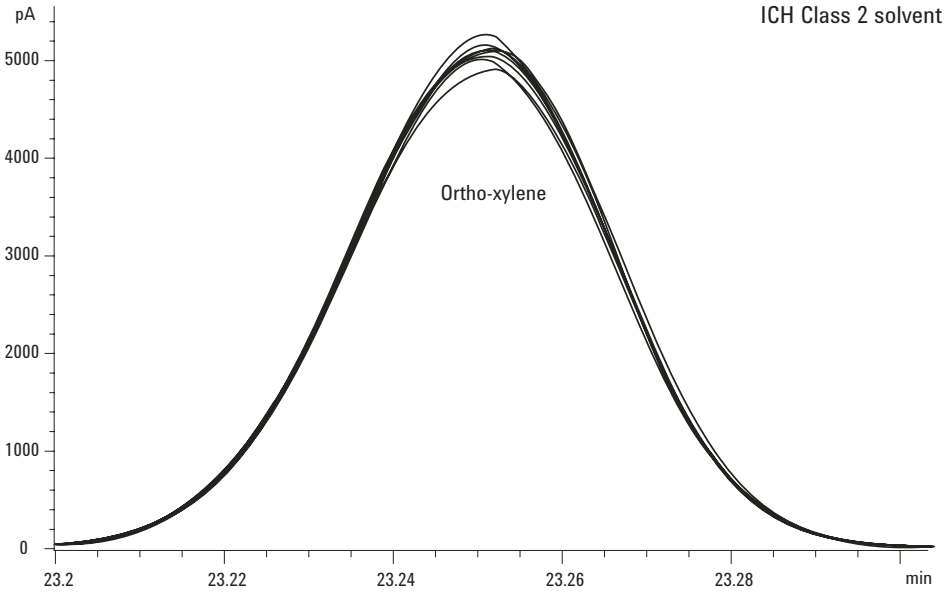


図 4　　o- キシレン (195 ppm)、N=8 の重書きクロマトグラム (HS ループ BPR 加圧圧力、5 psi、HS バイアル加圧圧力 20 psi)

1. Statistical MDL = s * t(n-1, 1-alpha = 99) = s * 3.143, where (n-1,1-alpha) = Student's t value for the 99% confidence level with n-1 degrees of freedom.N = number of trials, s = standard deviation of the 7 trials.US EPA Method 524.2, Revision 4, 1992.

詳細情報

弊社製品とサービスについて更に詳しい情報をご希望のお客様は
弊社 Web サイト (www.agilent.com/chem/jp) をご覧ください。

Agilent は、万一この資料に誤りが発見されたとしても、また、本資料の使用により付随的または間接的に損害が発生する事態が発生したとしても一切免責とさせていただきます。

本資料に記載の情報、説明、製品仕様等は予告なしに変更することがあります。

© Agilent Technologies, Inc. 2007

Printed in Japan
May 11, 2007
5989-6079JAJP

Agilent Technologies